Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. *R. Schuppli*)
und dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*)

Zwei granulomatöse Grenzfälle der Mycosis fungoides

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

1963

vorgelegt von

Thomas GYSIN

von Basel

19 64

Verlag von S. Karger in Basel

BASEL - NEW YORK • Printed in Switzerland • SEPARATUM • S. KARGER BASEL - NEW YORK • Printed in Switzerland • SEPARATUM • S. KA

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *R. Schuppli*.

Tag der Promotion: 4. November 1963.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Sonderdruck aus Dermatologica Vol. 129, No. 4 (1964)

Zwei granulomatöse Grenzfälle der Mycosis fungoides

Einleitung

Seit der Beschreibung und Benennung der Mycosis fungoides durch *Alibert* 1832 herrscht Unklarheit und Diskussion, in welchen Rahmen man diese Krankheit stellen soll. Trotz des immensen Schrifttums scheint es daher berechtigt, weitere Einzelfälle zu publizieren, besonders solche, die Grenzfälle zu anderen, nahestehenden Krankheiten bilden. Daß die Ätiologie und auch die Pathogenese immer noch strittig sind, erschwert die nosologischen Bemühungen außerordentlich.

Pathogenese der Mycosis fungoides (Mf)

Allgemein anerkannt ist, daß die Mf eine Wucherung des Reticulo-Histiozytären-Systems (RHS) ist, strittig ist dagegen die Natur dieser Wucherung, ob entzündlich oder blastomatös. Die Amerikaner *(Keim, Fraser, Symmers, Lever)* bringen sie in der Gruppe der *malignen Lymphome oder Lymphoblastome* unter, zusammen mit dem M. Hodgkin in der polymorphen Untergruppe der Lymphome. Dies sind systemhafte Blastome der Stammzellen (unreife Reticulumzelle) und ihrer Abkömmlinge (Reticulumzelle, Epitheloidzelle, Histiozyt, Lymphoblast, Lymphozyt), polymorph genannt, wenn noch Granulozyten dazukommen. Sie beweisen die Zugehörigkeit der Mf zu dieser Gruppe anhand von Fällen, die klinisch einer klassischen Mf entsprechen, histologisch aber Merkmale eines jeden anderen Lymphoms aufweisen. Sie sehen also, gemeinsam mit einigen europäischen Autoren (*Herzberg-Ueberschär* u. a.) in der Mf eine *primär maligne Tumorbildung*. Dafür spreche klinisch der stets tödliche Verlauf unter Kachexie, das erst präterminal eintretende Fieber und die Ähnlichkeit mit Leukosen und maligenen Reticulosen (unspezifische und spezifische Hauterscheinungen, unterschiedlich langer Verlauf je nach Maligni-

tät). Histologisch sei das anfänglich polymorphe Bild Ausdruck einer überwiegenden Abwehr, während später der wahre Tumorcharakter immer mehr zum Ausdruck komme: d.h. es fänden sich nur noch «Tumorzellen» der reticulo-histio-lymphozytären Reihe mit stark differierenden Kernformen und -größen, Verschiebung des Kernplasmaverhältnisses zugunsten des Kernes, viele und atypische Mitosen. Reaktive Entzündungszellen um den Tumorherd ließen sich auch bei anerkannt malignen Prozessen nachweisen (*Fraser* bei Carcinom, *Herzberg* bei Reticularsarkom).

Die Mehrzahl der europäischen Autoren dagegen *(Degos-Ossipowski-Civatte-Touraine; Leinbrock; Gottron; Ruettner* u. *Maier)* rechnen die Mf zu den *Granulomatosen*. Das Granulom ist definiert als knötchenförmige Proliferation von Zellen der reticulo-histiozytären Reihe, die ihren Ursprung in der perivaskulären Indifferenzzone nehmen, und durch Neubildung von Kapillaren. Die Granulome wiederholen sich in ihrem histologischen Aufbau beim einzelnen Patienten, sind aber ohne Erregernachweis nicht für eine bestimmte Ätiologie spezifisch. Die granulomatösen Entzündungen laufen in histologischen Phasen ab, d.h. in einem flüchtigen leukozytären Vorstadium, gefolgt von der eigentlichen Granulombildung (*Letterer; Büchner; Cutcheon; Roulet; Scheidegger*, mündliche Mitteilung) Granulozyten und Lymphozyten können auch noch in späteren Stadien beigemischt sein. Anderseits können mit der Zeit Zellproliferationen auftreten, wie sie beim Neoplasma des RHS anzutreffen sind. Das liegt nach *Fresen* in der Natur des RHS mit seinen begrenzten Möglichkeiten zur formalen Äußerung. Auch infiltratives Wachstum ist nach *Gottron; Lindner* u. *Meyer* kein malignes Zeichen, sondern gehört zu den normalen Eigenschaften jeder RHS-Proliferation.

Erstaunlicherweise wird die Mf kaum je in die Gruppe der eigentlichen *Reticulosen* gerechnet. Diese werden ziemlich einheitlich definiert als: Autonome, irreversible, multizentrische Proliferation des RHS mit einförmigem Zellbild und mehr infiltrativem als destruierendem Charakter. Die Granulomatosen unterscheiden sich demnach von den Reticulosen durch die reversiblen Einzeleffloreszenzen auf der Haut, und ihre Zellpolymorphie, d.h. zusätzlichen Gehalt an Granulozyten. Ebenfalls nicht zu den eigentlichen Reticulosen werden neuerdings gerechnet (*Degos-Ossipowski-Civatte-Touraine; Leinbrock; Gottron; Ruettner* u. *Maier; Woringer*, direkte Mitteilung):

1. Reaktive, reversible Hyperplasien des RHS, z.B. Bang, Typhus, Lepra, Tbc, Follikelhormonbehandlung.

2. Die Speicherreticulosen Niemann-Pick und Gaucher und die Histiozytosis -X- Lichtenstein (*Letterer-Siewe; Hand-Schueller-Christian* und Eosinophiles Granulom).

3. Lokalisiert beginnende Tumoren, z.B. gutartiges Histiozytom, Retothelsarkom.

4. Andere gut charakterisierte Krankheiten: M. Boeck, M. Kaposi, Mastozytose.

Die Frage der Pathogenese wäre leichter zu lösen, wenn über die Ätiologie Klarheit bestehen würde. In letzter Zeit gewinnt zwar die Virusätiologie besonders durch die Arbeiten von *Stratton und Aplas* viel an Wahrscheinlichkeit. Dies entscheidet aber in bezug auf die Pathogenese weder für die Theorie der entzündlichen noch der neoplastischen Natur der Mf, werden doch gerade systematisierte maligne Wucherungen neuerdings als eventuell virusbedingt angesehen. Immerhin führen die Vertreter der *entzündlichen Pathogenese*, voran *Fresen* und *Gottron* wie die meisten europäischen Forscher folgende Argumente ins Feld:

Klinisch den phasenhaften Ablauf, den spontanen Rückgang einzelner Tumoren und die vorkommenden Totalremissionen. Die «Metastasen» in Lk und innere Organe seien angesichts der enormen Ausdehnung auf der Haut zu selten und zu spät im Krankheitsverlauf. Überhaupt lasse sich die Metastasenbildung im Sinne von Wucherung ortsfremder Zellen nicht streng beweisen, da das RHS überall vorkomme, die «Lungenmetastasen» begännen jeweils mit einer fibrinösen Pneumonie. Histologisch sei der Phasenablauf wieder ein entzündliches Phänomen. Immer seien die ersten Herde polymorphzellig, d.h. mit Granulozyten durchmischt und exsudativ, auch an der Peripherie der später mehr monomorphen, d.h. reticulo-histio-lymphozytären Infiltrate seien polymorphe Herde zu finden. (Primär monomorphe d'emblée-Fälle werden dem Reticulosarkom zugeordnet.) Nach *Lindner und Meyer* kann man auch destruktives Wachstum bei Wucherungen reticulärer Gewebe nicht als Zeichen von Malignität verwerten.

Nicht ausgeschlossen wird von den Verfechtern der entzündlichen Pathogenese die Auslösung eines malignen Prozesses durch den chronischen Reiz der Entzündung (*Arzt* 1951, Fall 2; *Peiser-Brandenberg* 1959, Fall 1; *Matras* 1953; *Gertler* 1956; *Gabriel und Neuhold* 1953).

Eine andere Möglichkeit, die Pathogenese der Mf besser verstehen zu können, ergibt sich aus dem Vergleich dieser Krankheit mit ähnlichen Affektionen. In dieser Beziehung stehen *Vergleiche der Mf mit*

dem M. Hodgkin der Haut an erster Stelle. Zahlreiche Autoren haben sich mit der Differentialdiagnose der Mf zur Lymphogranulomatose (Lgr) beschäftigt. *(Musger; Matras; Stuettgen; Tappeiner; Lever; Gans; Wertheim-Smith; Gadrat; Gartmann; Hesse; Neuber; Roederer und Hee; Berggren; Netherton und Curtis; Aub* u. a.; *Mezzadra; Miescher; Caillau; Goldsmith und Wright; Loevgren und Westman.)*

Vorausgeschickt sei, daß man in manchen Fällen die Entscheidung, ob eine Mf oder Lgr vorliegt, weder klinisch noch pathologisch-anatomisch und histologisch stellen kann. Dennoch werden zahlreiche mehr oder weniger sichere Unterscheidungsmerkmale angegeben:

Mit wenigen Ausnahmen beginnt die Mf in der Haut, während primäre Haut-Lgr selten vorkommt (*Kyrle:* 7 Jahre isoliert multipler unspez. Hautbefall; *Szodorai:* 2 Jahre; *Ormsby und Montgomery:* mehrere Jahre). Umgekehrt ist früher Lk-Befall ein Hauptsymptom der Lymphogranulomatose, während die Lk bei Mf, wenn überhaupt, so erst präterminal befallen werden, mit Ausnahme der erythrodermatischen Formen. Auch die Milz (9 %) und die Leber (14 %) werden bei Mf nur selten und präterminal betroffen (% nach *Heite und Socha*), die Milz bei Lgr aber in 80 %, die Leber in 30–40 % und schon früh (nach *Heilmeier und Begmann*). Auch die übrigen Organe werden bei Lgr häufiger und früher befallen. Ebenso tritt Fieber vom undulierenden Typ bei Lgr schon früh auf, bei Mf erst in der Schlußphase. Die Dauer der Krankheit ist differentialdiagnostisch schwierig zu verwerten, da es bei beiden Krankheiten lange und kurze Verläufe gibt. Im allgemeinen verläuft die Lgr rascher (Mittel 2–4 Jahre) und Fälle mit Dauer über 10 Jahre sind umstrittene Seltenheiten, während das Mittel der Mf etwa 8 Jahre dauert und Fälle von 20–30 Jahren immer wieder beschrieben wurden. Die Faustregel höheren Alters beim Beginn der Mf wird statistisch gestützt: Unter dem 20. Altersjahr beginnen beim Lgr 37% nach *Baker und Mann*, 26 % nach *Sarasin*, 7,4% nach *Dell'Aqua;* bei der Mf 6,1 % nach *Heite und Socha*, 8,9 % nach *Stuettgen*. Zuverlässiger spricht ein Ablauf der Hauterkrankung in klinisch ausgeprägten, sich folgenden Stadien für Mf klassische Form, während die Momentbilder der Mf und des Lgr sich völlig gleichen können. (Prämycose-unspezifische Hauterscheinungen bei Lgr; Plaques, Tumoren und Ulcera bei beiden Krankheiten.) Spontane narbenlose Remissionen spezifischer Hautinfiltrate kommen wahrscheinlich nur bei Mf vor.

Kaum differentialdiagnostisch verwertbar sind die Blutbefunde: Hypochrome Anämie und Leukozytose sind uncharakteristisch, eine

Lymphopenie ist bei Lgr die Regel (93 % der Fälle nach *Heilmeier und Begmann*). Sie kommt aber auch bei Mf vor. Eosinophilie von über 10 % wird bei Mf in ⅓ der Fälle angetroffen *(Heite und Socha)*, bei Lgr in der neueren Literatur weit weniger häufig als früher: in 14 % nach *Gebauer* (114 Fälle), 3 von 36 Fällen bei *Wagner*. Monozytose kommt bei beiden Krankheiten vor.

Auch Veränderungen der Serumeiweiße kommen bei beiden Krankheiten vor: Die Mf zeigt oft eine Verminderung der Albumine zugunsten der Globuline, besonders der Gamma-, seltener der $Alpha_2$-Fraktion. Die Lgr zeigt in stationären Phasen oft Gamma-Vermehrung, im akuten Schub Alpha- und Beta-Vermehrung. Es lassen sich also keine differentialdiagnostischen Schlüsse ziehen, zumal obige Veränderungen überhaupt für entzündliche Vorgänge charakteristisch sind.

Das Knochenmark ist bei beiden Krankheiten normal oder zeigt nur unspezifische Veränderungen. Funde von Sternbergschen RZ oder Mycosis-Zellen sind nur vereinzelt beschrieben.

Am häufigsten fällt bei Streitfällen die Entscheidung, ob Mf oder Lgr am histologischen Präparat.

Ein besonders wichtiges Merkmal ist die für Lgr sehr charakteristische Fibrosierung, die bei nicht bestrahlter Mf nicht vorkommt. Das Lgr, bildet Kollagen, die Mf verdrängt das noch vorhandene und löst es auf. Auch die herdförmigen käsigen Nekrosen sind für Lgr typisch, während die Mf nur selten und dann kolliquativ nekrotisiert. Das Mf-Hautinfiltrat beginnt mit subepidermalen Herden, die spezifischen Lgr-Infiltrate liegen schon früh in der tiefen Cutis. Später hat die Mf eine Tendenz zur Monomorphie, d. h. ausschließlicher Wucherung von Reticulumzellen, Histiozyten und pathologischen Formen. Das Lgr behält sein polymorphes Zellbild mit zusätzlichen Eosinophilen, Neutrophilen und Lymphozyten eher bei. Im spezifischen Lk-Infiltrat kommen bei Mf Eosinophile oder Neutrophile überhaupt nicht vor. Eigentliche Granulombildungen mit Eosinophilen sind dort typisch für Lgr. Kernzerfall ist bei Mf häufiger, ebenso Mitosen, sie geben dem histologischen Bild einen wilderen Aspekt.

Die spezifischen Zellen: Mycosis-Zelle, ihre mehrkernige Riesenform; die «Hodgkinzelle» (= Sternbergzelle = Sternberg-Reed-Zelle) und die Sternbergsche Riesenzelle sind im Einzelfall oft nicht voneinander abzugrenzen, zumal die Mycosis-Zelle sehr unterschiedlich beschrieben wird. Die Beschreibung großer heller verschieden geformter Kerne mit großen Nucleolen beim Lgr trifft nämlich auch für die

Mycosis-Zelle einer Mehrheit der Autoren zu – die Riesenzellen zeigen bei beiden Formen einen zentralen Haufen solcher Kerne. Das Vorkommen von stärker gefärbten, runden oder «unregelmäßig geformten» Kernen, die größer sind als Histiozytenkerne, auch «große mononucleäre Zellen mit dunkeln Kernen» genannt, wird allerdings nur bei Mf beschrieben.

Im Epithel werden die Pautrierschen Mikroabszesse der Mf bei Lgr nicht beschrieben.

Auch therapeutische Unterschiede der beiden Krankheiten zeigen sich in der Literatur. Die spezifischen Lgr-Hautinfiltrate sind röntgenresistent oder bilden bald ein resistentes Rezidiv, während die mycosiden Effloreszenzen lange röntgensensibel bleiben.

Eine weitere Affektion, die mit der Mf und der Lgr zusammen als Granulomatose angesehen wird, ist das *Eosinophile Granulom* (EG). Drei Krankheitsgruppen fallen nach *Lever und Leeper* und *Gertler* unter diesen Begriff:

1. EG der Haut bei gleichzeitigem EG des Knochens, eine Untergruppe der Histiozytosis X Lichtenstein.

2. EG des Gesichtes.

3. Sammelgruppe für viele Fälle, die histologisch als Granulom mit vielen Eosinophilen imponieren, ein Kriterium, das nach *Lever* viel zu vielen Krankheiten verschiedener Ätiologie genügt, so daß er die Bezeichnung EG für diese Gruppe überhaupt ablehnt. *Gertler* zählt in diese Gruppe gutartige Lymphozytome mit Eosinophilen (vgl. *Gottron*, *Kalkoff*), Pilzaffektionen, persistierende Granulome nach Milben und Insekten, Mf und Lgr, und andere, unbekannte, vielleicht neue Krankheitseinheiten, und warnt anhand von zwei strahlenresistenten «Mf»-Fällen vor allzu rascher Bereitschaft, atypische Fälle als neue Krankheit anzusehen.

Die Hauteffloreszenzen der Gruppe 1, die lange Zeit isoliert vorhanden sein können, werden folgendermaßen beschrieben: Mit Papeln durchsetzte Erytheme ähnlich einer seborrh. Dermatitis an der Kopfhaut, im Gesicht, unter der Brust, inguinal oder am Abdomen; granulomatöse Herde mit Geschwüren vor allem der anogenitalen Region, Kopfhaut und Axillen. Seltener dicht stehende, hyperkeratotische Papeln ähnlich einem M. Darier, oder skrofulodermartige Geschwüre am Stamm.

Die histologischen Stadien des EG finden sich in der Haut gleichzeitig nebeneinander: Das hyperplastisch-proliferative Stadium in den seborrhoeartigen Erythemen, und das granulomatöse Stadium in den

granulomartigen Herden: Im hyperplastisch-proliferativen Stadium zeigen sich im oberen Corium Herde oder bandförmige Ansammlungen von Histiozyten, ödematös anfgelockert oder syncytal dicht. Charakteristisch ist die Invasion und teilweise Zerstörung des Epithels. Lymphozyten, Eosinophile und einige Mitosen können im Infiltrat vermischt sein.

Im granulomatösen Stadium dringen die Histiozyten, oft ödematös getrennt, ins tiefe Corium. Eosinophile finden sich in unterschiedlicher Anzahl und in Haufen geordnet. Außerdem gibt es gelegentlich Riesenzellen vom Fremdkörpertyp, Neutrophile, Lymphozyten und Plasmazellen. In beiden Stadien sind die Kapillaren erweitert und zeigen sich Extravasate von Erythrozyten (nach *Lever und Leeper*).

Die Krankheit kommt in jedem Lebensalter vor und zeigt chronischen Verlauf. Neben Spontanheilungen gibt es Therapieerfolge mit Röntgen- oder Cortisonbehandlung oder nach Exzision.

Das eosinophile Granulom des Gesichtes wurde seit 1945 als eigenständige Krankheit herausgearbeitet vor allem durch *Lever*, *Pfleger-Tappeiner*, *Kalkoff*, *Pinkus*. Es unterscheidet sich vom obigen Krankheitsbild durch die fast ausschließliche Lokalisation im Gesicht, durch sein charakteristisches histologisches Bild, in dem die Epidermis stets vom Infiltrat verschont bleibt, durch seine Resistenz gegenüber gewöhnlicher Röntgenbestrahlung. Es sind bis jetzt auch nur Erkrankungen von Erwachsenen beschrieben.

Die Effloreszenzen sind asymmetrische, elastisch weiche, rot-braunlivide Flecken oder Infiltrate von ½–5 cm Durchmesser, teilweise konfluierend, Papeln oder Knoten. ohne Beschwerden oder Druckdolenz. Sie sind scharf abgegrenzt und zeigen eine glatte, nicht schuppende Oberfläche.

Histologisch lassen sich nach *Lever* nacheinander und nebeneinander zwei Stadien unterscheiden, ein leukozytäres mit vielen Eosinophilen, aber auch Neutrophilen und Histiozyten, vereinzelten Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen, und ein fibrotisches mit kollagenen Strängen zwischen Infiltraten von Fibroblasten, Plasmazellen und Lymphozyten. Charakteristisch sind die Abtrennung der Infiltrate von der Epidermis und den Talgdrüsen durch feine kollagene Zonen, und die perivaskulären Degenerationsherde der kollagenen Fasern mit eingeschlossenen pyknotischen Leukozytenkernen. Die Infiltrate liegen anfänglich nur im oberen Corium, später auch herdförmig im tieferen und in der Subcutis.

Wir hatten nun Gelegenheit, in den letzten Jahren zwei Patienten

zu beobachten, bei denen die Diagnose Mf gestellt worden war, und von denen der eine Verbindungen zum M. Hodgkin, der andere zum EG zeigten:

Kasuistik

Fall 1, Frl. M. B., geb. 1942.

Das Leiden der Pat. begann in ihrem 11. Altersjahr mit Flecken an den Armen. 2 Jahre später sollen darauf juckende, warzen- oder insektenstichähnliche Gebilde entstanden sein und später größere «Tumörchen» im Bereich des Schultergürtels, die zeitweilig auch eitrig einschmolzen.

Mit 19 Jahren wurde die Pat. auf der Dermat. Universitätsklinik Bern abgeklärt (März bis Mai 1961): Am behaarten Kopf und im Gesicht zeigten sich schuppende Rötungen und Erhabenheiten von ½ cm Durchmesser an beiden Augenwinkeln und im re Mundwinkel. Vom Hals bis zu den Knien lagen ringförmige, serpiginöse oder plaqueförmige infiltrierte Herde leicht gerötet und mit psoriasiformer Schuppung. Die Vorderarme und Hände zeigten volar hyperkeratotische Herde, die Fußrücken Rötung und Schuppung. Halbkugelige, bläulichrote scharfbegrenzte Tumoren von ½–3 cm Durchmesser mit derber Konsistenz befanden sich am li Oberarm, in der re Axilla und in der re Inguinalgegend. Außerdem ließen sich in beiden Axillae haselnußgroße Lk palpieren. Beide Gehörgänge waren ekzematös verschwollen. Der übrige Status ergab keine Besonderheiten (Abb. 1).

Das Blutbild zeigte eine Eosinophilie von 16% bei 7600 Gesamt-Leukozyten, die übrigen Werte waren normal. Im Sternalpunktat fanden sich keine markfremden Zellen und keine Vermehrung der Reticulumzellen. Die Thoraxdurchleuchtung ergab gut abgesetzte Hili und freien Retrocardial- und Retrosternalraum. Die Blutsenkungsreaktion war auf 11/22 mm erhöht, die Papierelektrophorese der Serumeiweiße ergab eine mäßige Hypergammaglobulinämie von 24,8% bei sonst normalen Werten.

Eine Probeexzision aus einer Hauteffloreszenz wurde vorgenommen: Schwach und parakeratotisch verhornende Epidermis mit wechselnd starker Akanthose, Spongiose und Exozytose. An wenigen Stellen ist die Epidermis-Cutis-Grenze verwischt. Im Corium ein diffuses tiefreichendes Infiltrat von ausgesprochener Polymorphie. Lymphozyten, Plasmazellen, Bindegewebszellen, große Mononucleäre oft mit rötlichem Protoplasma, vor allem aber auch Zellen mit großem unregelmäßigem, wechselnd chromatinhaltigem Kern. Eigentliche Riesenzellen sind selten. Mitosen sind öfters zu beobachten. In der unteren Cutis löst sich das Infiltrat in Einzelherde auf. Zahlreiche erweiterte Gefäße sind davon umschlossen.

Diagnose: Mycosis fungoides.

Die Pat. wurde mit Ledercort behandelt, die Hauttumoren der re Leiste wurden röntgenbestrahlt. Ein Erfolg konnte in der kurzen Behandlungszeit nicht beobachtet werden.

8 Monate später war die Pat. in der Dermatologie Luzern hospitalisiert: Über dem ganzen Körper fast ohne Unterbruch lagen derbe gerötete konfluierende und leicht schuppende Erhabenheiten. Im li Augenwinkel, li Mundwinkel, in den Axillen und am Schultergürtel Tumoren. Jucken und Kratzspuren. In der li Leiste fand sich ein eigroßer praller Lk. Der übrige Status war normal. Das Gewicht blieb konstant. Die Thoraxdurchleuchtung zeigte keine Tumoren im Mediastinum.

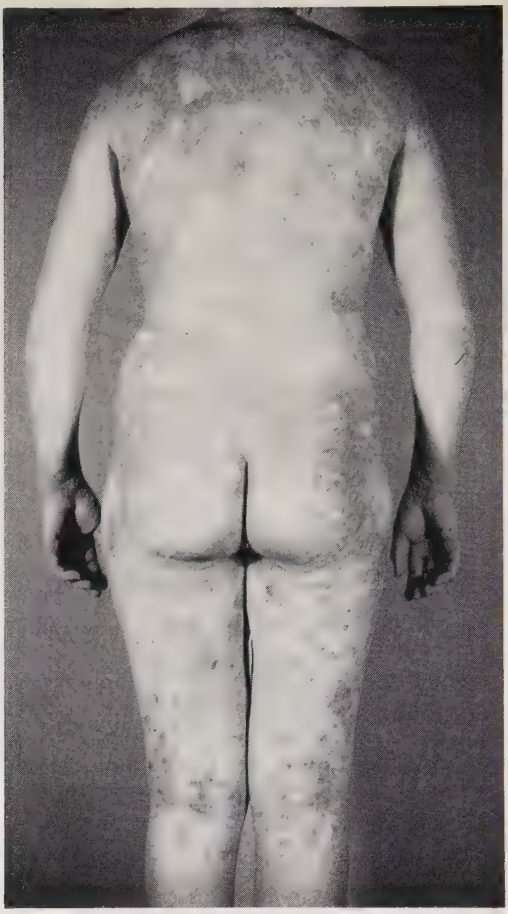


Abb. 1. Ringförmige, serpiginöse und plaqueförmige infiltrierte Herde, leicht gerötet und mit psoriasiformer Schuppung vom Hals bis zu den Knien.

Verschiedene Blutbilder zeigten eine geringe Anämie von mind. 72% Hb, eine anfängliche Leukozytose von 9600 mit 48% Stabkernigen, die später auf normale Werte absank, eine anfängliche Eosinophilie von 24,5%, die später auf 1,5% absank und eine dauernde Lymphopenie von 3,5–14%. Die Blutsenkungsreaktion fiel von anfänglich 27/59 mm auf 3/9 mm ab. Lues-Reaktionen waren negativ.

Die Behandlung erfolgte mit Sigmamycin und Deltacortril, Arsen und Röntgenbestrahlung des li Augenwinkels und der li Leiste. Die Hautwucherungen bildeten sich dadurch größtenteils zurück und der AZ verbesserte sich.

Die zeitweiligen Fieberschübe wurden auf Absetzen des Cortisons bzw. eine intercurrente Parotitis epidemica, bzw. eine Ausräumung des Oberkiefers bezogen.

3 Monate später wurde die Pat. hieher eingewiesen, wo sie nach 4½monatigem

Spitalaufenthalt starb (18.6.–29.10.62). Eintrittsbefund: Kräftige junge Frau in gutem AZ und EZ. Der ganze Körper – am wenigsten die Beine – ist übersät mit teils maculösen ovalen, teils infiltrativen, teils tumorösen Veränderungen. Die Tumoren erreichen am Körper Nußgröße, am behaarten Kopf Tomatengröße. Stellenweise bluten die Tumoren. Die Farbe reicht von einem blassen Rosa über braunrot zu lividrot.

Am Kieferwinkel bds und in der li Inguina finden sich eigroße Lymphknoten, derb und schmerzlos. Übriger Status normal.

Histologischer Befund aus einer Plaque: In ihrer Breite normal ausgeprägte orthokeratotisch verhornende Hornschicht. Die Epidermis zeigt keine Besonderheiten. In den oberen Coriumschichten finden sich z.T. perivasculär, z.T. an die Reteleisten gelagerte mäßig stark ausgeprägte Infiltrate. Diese setzen sich aus Histiozyten und einzelnen Lymphozyten zusammen. Vereinzelt finden sich mehrkernige Riesenzellen vom Typ der «Mycosis-Zellen». Eosinophile Leukozyten fehlen völlig. Die tiefen Coriumschichten sind praktisch frei von Infiltraten.

Diagnose: Mycosis fungoides Plaque.

Histologischer Befund aus einem Tumor: Mäßige Hyperkeratose der parakeratotisch verhornenden Hornschicht. Die Epidermis zeigt deutlich ausgeprägte unregelmäßige akanthotische Verbreiterung. Im Bereich der Stachelzellschicht finden sich vereinzelte Pautriersche Mikroabszesse (Abb. 2). Das Corium ist dicht durchsetzt von

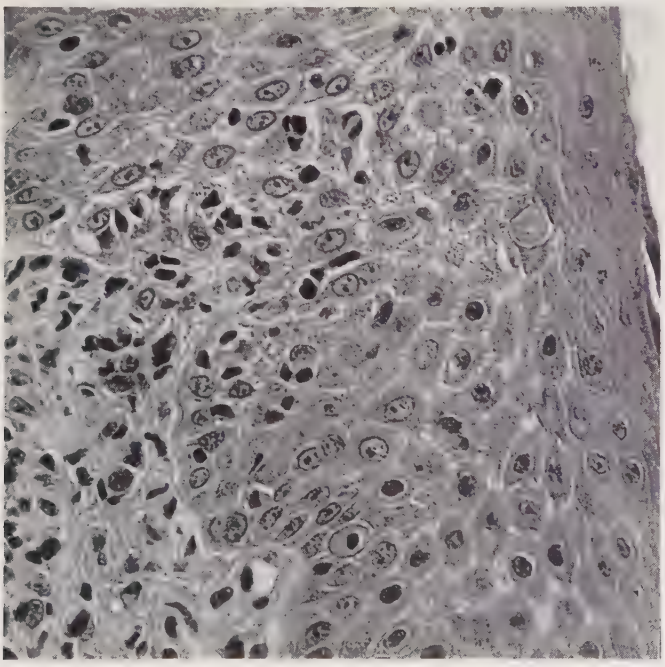


Abb. 2. Patrierscher Mikroabszeß in der Stachelzellschicht.

einem polymorphen Zellinfiltrat. Dieses setzt sich zusammen aus Histiozyten, Reticulumzellen, Lymphozyten, reichlich eosinophilen Leukozyten sowie Riesenzellen vom Typ der Mycosiszellen. Die Reticulumzellen zeigen häufig atypische Kernteilungsfiguren.

Diagnose: Mycosis fungoides Tumorstadium.

Verlauf: Spezifisch wurde mit Triamcinolon, Prednison, Antibiotica (Sigmamycin, Supracombin, Reverin) und dem Antimalariamittel Daraprim behandelt, später auch mit dem zytotoxischen Serum SIB. Deutlich sprachen die Tumoren aber nur auf lokale Röntgenbestrahlung an (max. 600 r in frakt. Dosen bei 55–70 kV). Lokal wurde mit Desinficientien, Adstringentien, Antibioticis, Corticosteroiden, Anästheticis und epithelialisierenden Salben behandelt. Blutende Stellen wurden mit Topostasin und Spongostan gestillt. Ein proliferationshemmender Effekt wurde mit lokaler Synkavit-Behandlung versucht und blieb ohne Erfolg.

Ein erster Fieberschub wurde als Sepsis bewertet, für die keine Ursache gefunden werden konnte. Die späteren Fieberschübe erklärte man durch den Tumorzerfall toxisch bedingt. Sie wurden nebst Corticosteroiden und Antibioticis mit Wytrion, Butazolidin, Celbenin, Causith und Treupel behandelt und sanken für immer kürzer werdende Perioden auf subfebrile Werte, später auf solche um 38 Grad. Mit der Zeit zunehmendes, oft unstillbares Erbrechen wurde anfänglich auf die Therapie bezogen (Wytrion, Celbenin), später ergab eine stark verlangsamte Röntgenpassage des Magens Verdacht auf dahinterliegende Tumormassen, kleine Ausstülpungen im Duodenum Verdacht auf Ulcus. Da Marzin, Benadon, Dramamine, Nautisan bisweilen ohne Erfolg blieben, mußte NaCl infundiert werden.

Im zweiten Monat des Spitalaufenthaltes trat im li Unterbauch eine faustgroße Geschwulst auf, die im Holzknecht-Einlauf bestätigt wurde und durch Probelaparatomie als retroperitoneal, in die Umgebung infiltrierend und ohne Einschmelzung befunden wurde. Eine Punktionsbiopsie ergab zur sicheren Diagnose zu wenig Material, lediglich lymphatisches Gewebe mit ausgedehnten Nekrosen, vereinzelten Zellatypien und Riesenzellen wurde festgestellt. Unter Röntgenbestrahlung bildete sich der Tumor zurück.

Im dritten Monat des Spitalaufenthaltes bildete sich am li inneren Augenwinkel ein großes Ulcus, das bis auf die Knochen ging und den Tränenabfluß störte. Das re Auge konnte infolge Narbenzügen nicht mehr vollständig geschlossen werden. An beiden Augen konnte unter desinfizierender Behandlung eine Infektion der Cornea vermieden werden (Abb. 3).

Einige Wochen später traten Schmerzen basal am Thorax hinten links auf. Die streng lokalen feuchten RG, die nach einigen Tagen nicht mehr gehört wurden, entsprachen weniger einer hypostatischen Pneumonie als einer Lungenembolie.

Die anamnestischen stenocardischen Beschwerden und Tachycardien traten im Spital erst nach drei Monaten wieder auf. Das EKG zeigte außer Sinustachycardie keine Abnormitäten. Auf den Thorax-Röntgenbildern zeigte sich ein normal geformter Herzschatten und keine abnormen Verdichtungen im Mediastinum. Die Tachycardien wurden mit Serpasil und Hydergin behandelt. Später ergaben sich Kreislaufschwächen mit absinkendem BD bis auf 20 mm und akuten Dyspnoezuständen. Sie wurden nach Absetzen des Serpasil mit Strophosid, Effortil, Neosynephrin und Micoren behandelt. Auch diese Therapie vermochte der Insuffizienz des Kreislaufes nicht mehr Einhalt zu gebieten, so daß die Patientin nach zunehmend verschlechtertem AZ und Somnolenzzuständen starb.

Eine jeweilige Leukozytose mit Werten bis zu 20 000 und Linksverschiebung entsprach den Fieberschüben, ebenso die nachfolgende, kurzdauernde Eosinophilie von 6,5 und 8%. Auffälliger war die durchgehende Lymphopenie von 0,5–6,5% (Cortisoneffekt?), während sich die Monozyten mit 2,5–8% in normalen Grenzen hielten. Es

Abb. 3. Am inneren linken Augenwinkel großes, bis auf den Knochen gehendes Ulcus.

bestand zeitweise eine leichte hypochrome Anämie von mind. 64% Hb, 3,5 Mio Ery, FJ 0,9 bei einem Serumeisen von 63 mg%. Die Thrombozyten zeigten normale Blutwerte; der Quick-Test, anfänglich normal, sank einen Monat vor dem Tod auf 76%.

Die Elektrophorese ergab eine zunehmende Dysproteinämie:

	17. 6.	14. 7.	11. 9.
Gesamteiweiße	6,0	5,1	5,0
Albumine	norm	36%	43%
$Alpha_1$	6,5%	10,5%	9,5%
$Alpha_2$	13,5%	23,2%	18,0%
Beta	norm	18,0%	16,0%
Gamma	13%	12%	13%

Die Blutsenkungsreaktion war dauernd erhöht, in Fieberschüben bis 83/123 mm.

Untersuchungen auf Lues, Bang, Salmonellen und Leptospiren blieben negativ.

Sektion: Mycosis fungoides, tumorförmige Ausbreitung in der Haut des ganzen Körpers, vor allem der Bauchdecken und des äußeren Genitales mit teilweisen Ulzerationen und stärkeren Blutungen. Starke Durchsetzung der axillären, iliacalen lumbalen und inguinalen Lk. Weitgehende Umwachsung der v. cava caudalis und der vv. iliacae et femorales. Große Tumorknoten über der linksseitigen Beckenschaufel mit Durchwachsung des Knochens.

(Diffuse Verfettung des Leberparechyms. Ödem und leichte Verfettung des Nierenparenchyms. Starke allgemeine Erschlaffung des Herzens. Oligämie des Myocard. Stauungsinduration der Milz. Rote Hyperplasie des KM. Lungenödem. Älterer hämorrhagischer Infarkt des li Unterlappens. Embolus in der li A. pulm. sin. Fibrinös-eitrige linksseitige Pleuritis von 100 ccm Erguß. Rechtsseitiger Pleuraerguß von 700 ccm. Hypoplasie der Schilddrüse. Andauung der Speiseröhrenmucosa. Schleimige Gastritis mit feinen Blutungen. Ulcera peptica duodeni. Ulcusperf. gallig-kotige Peritonitis (200 ccm). Blutungen der Duodenalschleimhaut. Pneumatosis cystoides. Status nach früher vorgenommener Appendektomie. Leichte Fibrosis der Ovarien. Oligämie des Gehirns. Dekubitalulcera über der Wirbelsäule und über dem Sacrum. Abmagerung.)

Histologische Befunde aus Sektionsmaterial:

Haut vom re Bein: Orthokeratotisch verhornende dünne Hornschicht. Epidermis normal breit mit gut ausgebildeten Reteleisten. Die Papillen sind verstrichen. Es finden sich keine Pautrierschen Mikroabszesse. Im Stratum subpapillare zeigt sich vor allem herdförmig um Gefäße, aber auch locker und diffus ein Infiltrat, das zumeist aus Histiozyten und Lymphozyten besteht. Es finden sich auch Riesenzellen vom Fremdkörpertyp mit 20–30 Kernen ähnlich Histiozytenkernen. Eigentliche Mycosis-Zellen mit großen stark gefärbten Kernen fehlen. Es lassen sich auch keine Eosinophile nachweisen. Mitosen sind selten. In der tiefen Cutis findet man ähnliche Infiltrate um die Gefäße und Hautanhangsgebilde gruppiert.

Haut der Pubes: Die Epidermis ist auf diesem Präparat nicht vorhanden. Im gesamten Corium findet sich ein diffuses polymorph-zelliges Infiltrat, das kontinuierlich auf das umliegende Fettgewebe übergeht und stellenweise Gefäßwände durchsetzt. Neben Histiozyten, Fibroblasten, Lymphozyten, finden sich viele nicht klassifizierbare Zellen mit großen, dunkel gefärbten rundlichen Kernen und mehrkernige Zellen gleichen Typs: Mycosis-Zellen (Abb. 4). Im tieferen Corium sind Nekrosen vorhanden. Es finden sich keine eosinophilen oder neutrophilen Granulozyten. Ebenso fehlen fibrotische Herde. Die kollagenen Fasern wurden vom Infiltrat verdrängt.

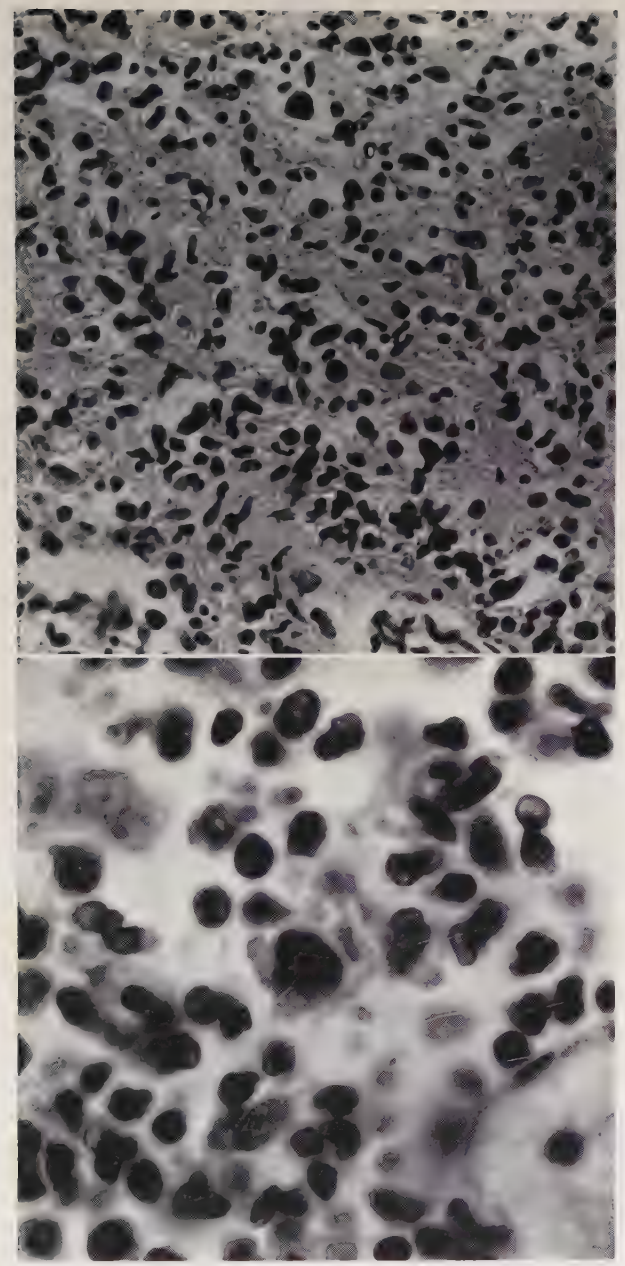


Abb. 4. Polymorphie des Infiltrates: Lymphozyten, Histiozyten, Fibroblasten, atyp. Histiozyten, Mycosis-Zelle oben in der Mitte. Infiltration einer Gefäßwand am unteren Bildrand rechts.

Abb. 5. Lymphknoten. Sternbergsche Riesenzelle mit reichlich Zytoplasma und zentralem «hirschweihartig» angeordnetem Kernhaufen. Darum Rundzellen und atpyische Histiozyten.

Axillärer Lymphknoten: Zeigt eine starke Umwandlung, indem hier die lymphatische Struktur vollkommen aufgehoben ist. Man kann keine typischen Follikel, weder Grundgewebe noch Reaktionszentren, unterscheiden. Es kommt in dem lymphatischen Gewebe zu einer diffusen bindegewebigen Proliferation. Es sind ziemlich viel Faserneubildungen vorhanden. Die Polymorphie des Zellbildes bleibt innerhalb der lymphoretikulären Reihe: Rundzellen, Plasmazellen, Histiozyten und Riesenzellen. Die Riesenzellen sind ungleich geformt: Meistens handelt es sich nicht um das Bild der typischen Sternbergschen Riesenzellen. Vereinzelt kommen aber auch solche vor, die dem Sternbergschen Typ vergleichbar sind (Abb. 5). Es finden sich auch Zellen mit großen, stark gefärbten, rundlichen Kernen: Mycosis-Zellen? Reichliche Mitosen machen das Zellbild noch unruhiger. Es fehlt ein eigentlich granulomartiger Bau. Es fehlen die Erweichungen und die herdförmig umschriebenen Fibrosierungen. Das Infiltrat greift auf das umliegende Fettgewebe über.

Lumbaler Lymphknoten: Zeichnet sich wieder aus durch einen diffusen entzündlichen Reizzustand, wobei es auch zu einer Vermehrung an kollagenen Fasern kommt. Die zelligen Infiltrate setzen sich tumorförmig auf die abgehenden Nerven fort, umkleiden Nervenstränge und Ganglien (Abb. 6). Was das Zellbild anbetrifft, so sind hier spindelige kleine und runde Zellen vorhanden, manchmal Riesenzellen. Es finden sich Reticulumzellen, Histiozyten, Lymphozyten und atypische Zellen mit großem, meist chromatinreichem Kern, die auch mehrkernige Formen bilden: Eosinophile oder neutrophile Granulozyten fehlen. Die Riesenzellen, die sich vorfin-

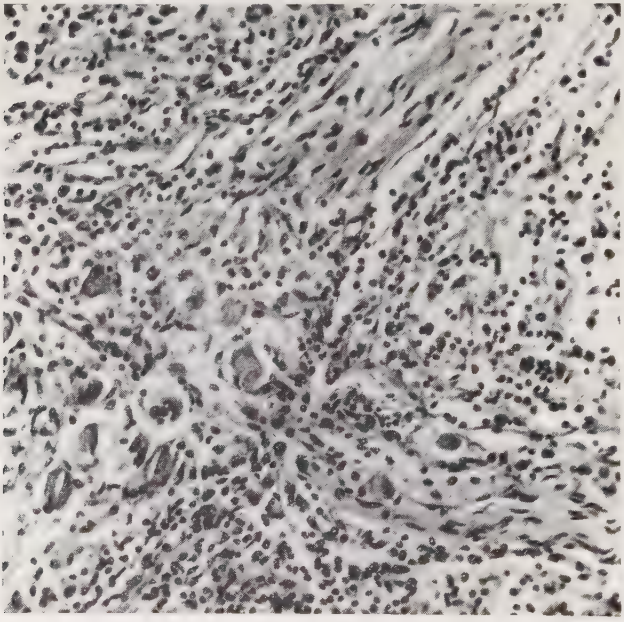


Abb. 6. 120fach vergrößert. Ganglion und abgehende Nerven vom Infiltrat durchwachsen.

den, lassen sich nicht ohne weiteres mit Sternbergschen vergleichen. Es fehlt ein granulomartiger Bau. Das Bild ist tumorähnlich, besonders auffallend die Infiltration von Lymphbahnen und die kontinuierliche Ausbreitung in die Umgebung.

Verschiedene Hautstellen am Stamm: Zeigen die gleiche Entzündung wie in den Lk, wobei kein eigentlich granulomartiger Typus vorliegt, sondern sich Knötchen unterschiedlicher Größe finden. Es sind hier Rundzellen, Plasmazellen und Histiozyten vorhanden. Vereinzelt sieht man Riesenzellen vom Typus der Langhansschen RZ, aber auch große, gut gefärbte, einzelkernige vom Typ der Mycosis-Zellen. Es sind reichliche und gut gefüllte Gefäße vorhanden, besonders stellenweise subpapillär. Dort wo die Oberhaut abgestoßen ist, kommt es zu einer allgemeinen Nekrose mit Häufung an Granulozyten. Auch in der Subcutis finden sich einzelne Infiltratknoten.

Aus den Schnittpräparaten läßt sich angeben, daß ein typisches Lymphogranulom nicht vorliegt. Es fehlt vollkommen der granulomartige Bau. Es fehlen die herdförmigen Nekrosen und eitrigen Erweichungen, dann sind auch keine RZ vorhanden, welche dem Typus der Sternbergschen RZ entsprechen würden. Die Entzündung ist eine ausgesprochen diffuse. Es sind starke Wucherungen reticulumzelliger Elemente vorhanden, wobei diese Zellen ausgesprochen polymorph sind. Viele Zellen sind sehr chromatinreich und zeigen ungleichartige Zell- und Kernstrukturen. Allgemein ist Kernzerfall ausgeprägt.

Leber, Milz, Lunge, Herz, Schilddrüse, Pankreas, Ovar, Nebenniere, Hypophyse und Gehirn zeigen keine spezifischen Infiltrate.

Wirbelsäule: Das KM ist stark blutbildendes und tätiges Mark ohne eigentliche Granulombildungen. Der Knochen ist regelmäßig aufgebaut.

Beckentumor: Es findet sich hier ein polymorphes Infiltrat. Man erkennt wechselnd große Reticulumzellen, z.T. mit deutlich atypischen Kernen. Unter diesen Zellen sind hie und da auch sog. Mycosiszellen anzutreffen. Zwischen den proliferierenden Reticulumzellen lassen sich Rundzellen nachweisen, vor allem Lymphozyten und Plasmazellen. Vereinzelt finden sich auch eosinophile Leukozyten. Das Stützgerüst ist, wie sich bei Silberimprägnation zeigen läßt, spärlich entwickelt. Eigentliche Granulome sind nirgends zu erkennen. Es finden sich auch keine Riesenzellen vom Sternbergschen Typus.

Beurteilung

Die Krankheit verlief klinisch weitgehend als klassische Alibert-Bazinsche Form einer Mf, mit deutlichen Phasen und langer Dauer: 7 ½ Jahre im prämykotischen Stadium und 2 Jahre im Tumorstadium. Dazu paßte auch die histologische Beurteilung der wiederholten Hautbiopsien und der Rückgang der Plaques und Tumoren auf Röntgenbestrahlung.

Der starke Lk-Befall zusammen mit dem jugendlichen Alter der Patientin und den in Luzern und Basel beobachteten Fieberschüben, die Lymphopenie und Eosinophilie im Blutbild, ließen dann die Möglichkeit eines Lymphogranuloms in Betracht ziehen. Auch autoptisch fand sich ein massiver Befall von Haut und Lymphknoten mit stellen-

weiser Überschreitung der anatomischen Grenzen, und ohne Beteiligung anderer Organe. Histologisch ergaben sich aus dem Sektionsmaterial weitere Hinweise auf Lgr: Nekrosen im tiefen Corium, die aber nicht herdförmig verteilt waren, diffuse Bindegewebsproliferation und Faserneubildung im Lk, die wiederum nicht herdförmig, auch als Bestrahlungseffekt gedeutet werden können und einzelne Riesenzellen vom Typ der Sternbergschen (Abb. 5).

Die überwiegenden Befunde sprachen aber gegen einen M. Hodgkin. Es fehlte der für Hodgkin typische Bau aus sich immer wiederholenden Einzelgranulomen mit identischem Bild. In den Lk-Präparaten war der diffuse Charakter des Infiltrates besonders auffällig, und es fanden sich keine Eosinophile, zwei Befunde, die hingegen für Mf sprechen. Die meisten Riesenzellen ließen sich nicht mit Sternbergschen vergleichen.

Als weitere positive Befunde für Mf zu deuten sind auch die ausgeprägte Polymorphie der Reticulo-histiozytären Zellen mit Bildung von Mycosis-Zellen (Abb. 4, 5) mit einem oder mehreren besonders großen und dunkelgefärbten, meist runden Kernen; ebenso der ausgeprägte Kernzerfall und die häufigen Mitosen, und die Verdrängung von kollagenen Fasern in der Haut.

Interessant ist ferner der histologische Befund aus dem lumbalen Lk. Hier fallen stellenweise die kleinen runden und spindeligen Zellen auf, das Übergreifen des Infiltrates auf die Lymphbahnen, Nerven und Ganglien (Abb. 6) und in die Umgebung. Auch die Umgebung des axillären Lk ist mitergriffen, als Zeichen einer malignen Entartung.

Zusammenfassend läßt sich also eine Ähnlichkeit des klinisch typischen Falles von Mf mit dem M. Hodgkin feststellen.

Fall 2, F. St., geb. 1879.

Schreinermeister, abgesehen von einigen Unfällen nie ernstlich krank. Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Mit 64 Jahren zeigte sich ein kleiner roter Fleck am li Handgelenk, darauf Flecken am li Knöchel und an anderen Stellen, die zu schuppen und fließen begannen. 3 Jahre später wurde ein kleiner roter Fleck am Kinn immer größer und hob sich von der Unterlage ab. Die Behandlung mit Kalibädern ergab keine Besserung des «epidermitischen Herdes». Deshalb wurde der Pat. mit 69 Jahren in der Dermatologischen Universitätsklinik hospitalisiert (1948).

Befund: Am Kinn: Plaqueförmige, stark erhabene nässende, mit rotem Granulationsgewebe belegte, stark ödematöse Hautschwellung, die sich mit ihren steil abfallenden Rändern scharf von der Umgebung abgrenzt. Darum herum normale Haut Abb. 7).

Am ganzen Körper, besonders an den Extremitäten und am Gesäß liegen wie Inseln livid-hellrote, z.T. schuppig belegte epidermitische Herde. Sie sind z.T.

7

8

Abb. 7. Plaqueförmige stark erhabene, nässende, mit rotem Granulationsgewebe belegte Plaque am Kinn, die sich scharf von der normalen Umgebung abgrenzt.

Abb. 8. Akanthotisch verbreiterte Epidermis diffus infiltriert.

frisch, z. T. im Abklingen, bis sie nur noch leichte Pigmentierung übriglassen. In einzelnen Herden sind deutliche Papeln zu erkennen. Teilweise heben sich die Herde wie am Kinn als Plaques von der übrigen Haut ab.

Übriger Status normal.

Blutbild normal. Luesuntersuchungen negativ.

Histologie einer Probeexzision aus der Plaque am Kinn (1948):

In ihrer Breite normal ausgeprägte, orthokeratotisch verhornende Hornschicht. Die Epidermis zeigt mäßig starke akanthotische Verbreiterung.

Das Corium ist stellenweise in seiner ganzen Breite von einem diffusen, polymorphzelligen Infiltrat durchsetzt, das sich an anderen Stellen in perivaskuläre und um die Hautanhangsgebilde angeordnete Herde auflöst.

Während die herdförmigen Infiltrate vor allem aus Lymphozyten und Histiozyten aufgebaut sind, läßt das diffuse Infiltrat eine stärkere Polymorphie erkennen. Es lassen sich hier massenhaft Eosinophile, Neutrophile, Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen nachweisen. Daneben finden sich Zellen mit kleinem, chromatinreichem Kern, welche am ehesten an atypische Lymphozyten erinnern. Eigentliche Mycosis-Zellen fehlen. Ebenso fehlen mehrkernige Zellen. Kernteilungsfiguren sind nur vereinzelt zu beobachten. Die Haarfollikel werden von dem diffusen Infiltrat durchsetzt und stellenweise völlig zerstört.

Die im Str. papillare gelegenen Blutgefäße sind stark erweitert. Es finden sich z. T. reichlich extravasale Erythrozyten.

In der Elasticafärbung ist ein Fehlen der elastischen Fasern im Bereich der Infiltrate zu beobachten.

Beurteilung: Chron. prolif. Entzündung. Mycosis fungoides im prämycotischen Stadium, eosinophiles Granulom?

Probeexzision aus ekzematösem, rotem Herd vom Bein (1948):

Die in ihrer Breite mäßig ausgebildete, teilweise parakeratotisch verhornende Hornschicht löst sich in Schuppen ab. Die Epidermis ist akanthotisch verbreitert und im Gebiet einer flachen Erosion diffus infiltriert (Abb. 8). Es finden sich keine Pautrierschen Mikroabszesse.

Das Corium ist in der subpapillären Schicht teils diffus, teils herdförmig perivaskulär von einem polymorphzelligen Infiltrat durchsetzt. Es finden sich vor allem Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophile, aber auch Neutrophile und Histiozyten. Vereinzelt findet man atypische Histiozyten mit unregelmäßigen, chromatinreichem Kern (Abb. 9).

Ähnliche, weniger polymorphzellige Infiltrate erstrecken sich entlang der Gefäße, Reteleisten und Schweißdrüsen ins tiefe Corium.

In der Elasticafärbung ist im Bereich der Infiltrate ein Fehlen der elastischen Fasern zu beobachten.

Beurteilung: Chron. prolif. Entzündung. Ev. Mf im prämycotischen Stadium.

Verlauf: Unter lokaler Oxycyanat-, Sterosan- und Penicillin-Behandlung zeigte sich keine Besserung. Die Penicillin-Iontophorese hatte geringen Erfolg. Auf Röntgenbestrahlung hingegen bildeten sich die Herde vom Zentrum her zurück. Allgemeinbehandlung erfolgte mit Arsen und Perandren.

In den folgenden Jahren wurde der Pat. auf der Derm. Poliklinik wegen immer wieder aufschießender Plaques und Flecken von oben beschriebener Form behandelt. Weitere Probeexzisionen wurden entnommen:

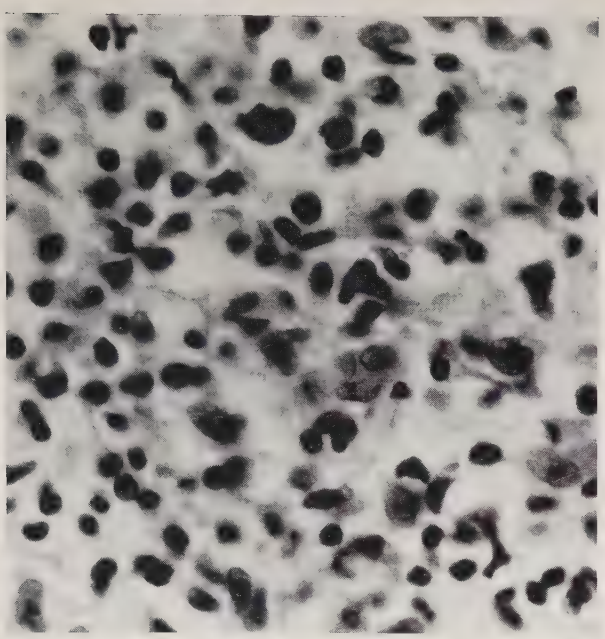


Abb. 9. Polymorphes Infiltrat aus Lymphozyten, Polymorphkernigen, Histiozyten und atypischen Histiozyten.

Nässende schuppende rot-bräunliche Plaque (1949): In ihrer Breite normal ausgeprägte, orthokeratotisch verhornende Hornschicht, löst sich in Schuppen ab. Die Epidermis zeigt mäßige akanthotische Verbreiterung. Die Papillen sind gut ausgebildet.

Im Stratum subpapillare des Corium liegt ein dichtes, diffus verteiltes, polymorphzelliges Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten. Spärlicher zeigen sich auch Eosinophile und neutrophile Granulozyten. Kernteilungsfiguren sind selten zu beobachten. Weniger dicht erstreckt sich das polymorphe Infiltrat auch auf den Papillarkörper, und entlang der Gefäße der Hautanhangsgebilde ins tiefe Corium.

In den infiltrierten Gebieten finden sich reichlich stark erweiterte Blutgefäße, und stellenweise extravasale Erythrozyten. Im Elastica-Präparat läßt sich beobachten, wie die elastischen Fasern vom Infiltrat verdrängt und aufgelöst werden.

Beurteilung: Chron. prolif. Entzündung. Zur Diagnose Mf fehlen die typischen Mycosis-Zellen, Pautriersche Mikroabszesse und Polymorphie der histiozytären Zellen mit vielen Kernteilungsfiguren.

Hautexzision (1952): Rand eines Ulcus. Die kräftige, orthokeratotisch verhornende Hornschicht zeigt Schuppung. Die Epidermis ist an erhaltener Stelle stark akanthotisch verbreitert.

Die Cutis ist von einem polymorphzelligen Infiltrat durchsetzt, das subpapillär diffus, im tieferen Corium in großen Herden angeordnet ist. Es lassen sich Eosinophile stellenweise in großer Menge nachweisen, auch Lymphozyten, Plasmazellen

und Histiozyten und Neutrophile besonders in Bereich des Ulcus. Atypische Zellen mit runden oder unregelmäßigen und stark gefärbten Kernen zeigen sich häufig, solche mit besonders großen Kernen dagegen nur vereinzelt (Abb. 10).

Es finden sich zahlreiche Blutgefäße mit proliferierendem Endothel und auch Gefäßneubildungen. Das Lumen der Gefäße ist teilweise prall gefüllt mit Leukozyten. Stellenweise zeigen sich Extravasate von Erythrozyten. Die Silberfärbung läßt deutliche Neubildung von Gitterfasern erkennen. Die kollagenen Fasern aber werden vom Infiltrat verdrängt und aufgelöst.

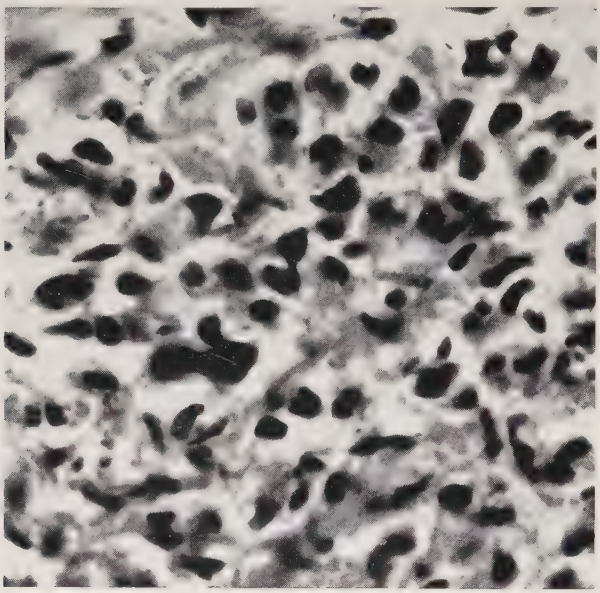


Abb. 10. Atypische Zellen mit runden oder unregelmäßigen stark gefärbten Kernen.

Beurteilung: Mf prämycotisches Stadium.

Im Verlauf der poliklinischen Behandlung blieb der Pat. bei gutem AZ. Das Blutbild blieb normal. Die Behandlung mit Th-X und Röntgenbestrahlung nebst Kalibädern hatte jedesmal guten Erfolg. Dagegen war die Röntgenbestrahlung nutzlos in der Behandlung eines Tumors am re Knie, der bald ulzerierte und unerträgliche Schmerzen bereitete. Der 74jährige Pat. trat deshalb in eine auswärtige chirurgische Klinik ein (1953).

Befund: Über dem re Knie leicht erhabener Tumor 14×13 cm groß, der fast in toto zentral eingeschmolzen und schmierig belegt ist. Seine Ränder sind wulstig aufgeworfen, sein Grund stark sezernierend und leicht blutend.

An den Extremitäten, weniger am Stamm sind rötliche Flecken und Plaques, die z. T. schuppig belegt sind. Die Haut ist stellenweise vergröbert und erinnert an eine Orangenschale. Die Gesichtshaut ist frei.

Übriger Status normal. Reduzierter AZ. Mäßiger EZ.

Drei Wochen vor Spitaleintritt bestanden abendliche Fieberschübe bis zu 39,5 Grad, die im Spital unter desinfizierender Lokalbehandlung subfebril wurden. Beim Eintritt bestand eine Anämie von 62,7% Hb (3 670 000 Ery, FJ 0,68), Leukozytose von 12 500 mit 16% Stabkernigen, toxischer Granulierung, Lymphopenie von 7%, keine Eosinophilie und übrige Differentialwerte normal.

Probeexzision aus exulzeriertem Tumor am re Knie (1953): Rand eines tiefen Ulcus. Die in ihrer Breite normal ausgebildete Hornschicht zeigt stellenweise parakeratotische Verhornung. Die Epidermis ist deutlich akanthotisch verbreitert. Reteleisten und Papillen sind gut ausgebildet. Stellenweise ist die Epidermis von einem polymorphen Granulationsgewebe diffus infiltriert, das vor allem aus Neutrophilen, Lymphozyten, Histiozyten und spärlichen Eosinophilen besteht. Vereinzelt sieht man atypische Histiozyten. Es finden sich aber keine Pautrierschen Mikroabszesse.

Das Corium ist in den tiefen Schichten von konfluierenden herdförmigen Infiltraten durchsetzt, in denen abwechslungsweise einer der folgenden Zelltypen überwiegt: Neutrophile, Eosinophile, besonders aber atypische Histiozyten mit stark gefärbten, großen Kernen, gehäuften, teils atypischen Mitosen und Riesenzellbildungen (Abb. 11). Überall finden sich auch normale Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Subpapillär und im Papillarkörper finden sich in diffuser Anordnung die gleichen Zellen, aber viel weniger dicht. Atypische Histiozyten sind hier nur vereinzelt nachweisbar. Stellenweise findet man im Stratum subpapillare Fibroblastenwucherungen (Bestrahlungseffekt).

Das polymorphe Infiltrat greift auch auf die Subcutis über.

Reichliche Gefäße verlaufen teilweise im Zentrum der Herde, wobei die Gefäßwand infiltriert wird (Abb. 12). Die Kapillaren sind erweitert. Die kollagenen und elastischen Fasern werden vom Granulationsgewebe verdrängt und aufgelöst.

Beurteilung: Exulzerierte Mycosis fungoides im Tumorstadium.

Präparat aus amputiertem Bein (1953): Die Epidermis zeigt eine schmale Hornschicht und ist stellenweise erodiert. Die Papillen sind etwas flachgezogen.

Das Corium ist gesamthaft fibrotisch (Bestrahlungseffekt). Die Infiltrate in den obern Schichten entsprechen an ihren dichteren Stellen den Erosionsgebieten der Epidermis. In den tiefen Coriumschichten finden sich, teils herdförmig perivaskulär, teils diffus und dicht, polymorphe Infiltrate. Die Gefäße im Bereich der Infiltrate sind zellig durchwachsen, ihr Lumen teilweise mit Zellen ausgefüllt.

Die Zellen sind: Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Neutrophile, Eosinophile und atypische Histiozyten mit großen, stark gefärbten, runden oder unregelmäßigen Kernen: Mycosis-Zellen. Es finden sich auch viele, teilweise atypische Mitosen.

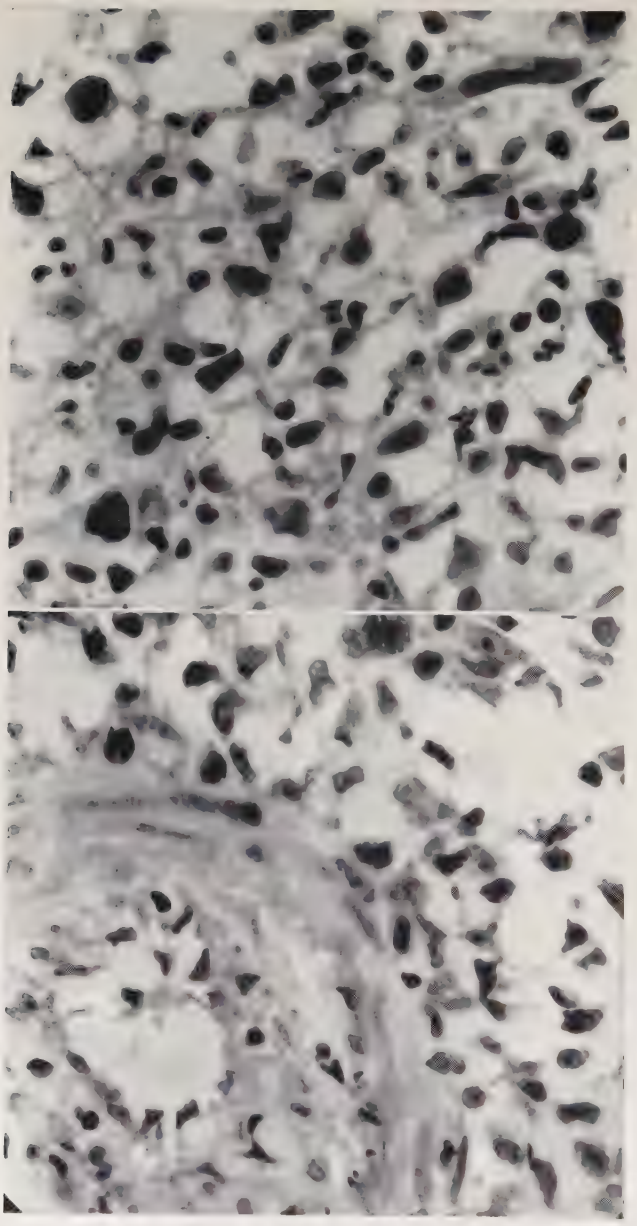
Stellenweise liegt Blutpigment, teilweise phagozytiert.

Beurteilung: Mycosis fungoides im Tumorstadium.

Nach roborierender Vorbehandlung mit Bluttransfusionen wurde mit folgender Begründung das re Bein amputiert: Plastische Deckung erschwert, bessere Radikalität, Drängen des Patienten. Ein wachsender mycosider Herd am li Knie wurde mit Colchizinsalbe behandelt und bildete sich zurück, ebenso später auch andere Herde.

In den folgenden Jahren schossen an ständig wechselnden Stellen immer wieder rote, runde, gutbegrenzte ekzematöse Herde auf, auf denen man deutliche Einzelpapeln und Bläschen beobachten konnte. Sie bildeten sich jedesmal auf Rötgenbestrahlung zurück. Zuletzt nahm das «Ekzem» eine generalisierte Form an.

11



12

Abb. 11. Polymorphie des Infiltrates: Lymphozyten, eosinophile und neutrophile. Granulozyten, atypische Histiozyten, Mycosis-Zellen mit großem, rundem, stark gefärbtem Kern.

Abb. 12. Arterienwand vom Infiltrat durchwachsen.

Mit 78 Jahren erkrankte der Pat. an einer fulminanten Grippepneumonie und erlag ihr unter dem Bilde einer Urämie und Herzinsuffizienz. Auf der Haut ließen sich damals offenbar keine Besonderheiten mehr nachweisen, ebenso fand man keine Lk-Schwellungen.

Die Sektion ergab schwere Grippepneumonie, Zeichen der Rechtsinsuffizienz, Hirnödem, Balkenblase und Arteriosklerose beider Nieren. An der Haut wurden keine abnormen Befunde erhoben. Ebenfalls liegen keine spezifischen histologischen Befunde vor.

Beurteilung

Der Pat. wurde vorerst in der Poliklinik unter der Diagnose epidermitischer Herde behandelt. Die Erfolglosigkeit der desinfizierenden und antibiotischen Behandlung, die Morphologie der roten, schuppig belegten Erytheme und Plaques mit erkennbaren Einzelpapeln und der nässenden, granulierenden Plaque am Kinn (Abb. 7) zusammen mit dem histologischen Befund einer an Eosinophilen besonders reichen granulomatösen Entzündung mit teilweise breiter Invasion der Epidermis (Abb. 8), ließen alsdann an eosinophiles Granulom denken.

Für Mf konnten damals noch keine stichhaltigen Befunde erhoben werden. Es fehlten histologisch eine ausgeprägte Polymorphie der reticulo-histiozytären Zellen mit Bildung von Mycosis-Zellen, und die Pautrierschen Mikroabszesse. Die histologischen Befunde 1952 und 1953 ergaben allerdings das geforderte Bild (Abb. 11).

Um so mehr erstaunte nach der Amputation des vom mycotischen Ulcus befallenen Beins der weitere klinische Verlauf, da über fünf Jahre lang nur noch ekzematöse Herde bestanden, die allerdings nur auf Röntgenbehandlung ansprachen. Zweifel an der Diagnose Mf ließen zuletzt auch der negative Hautbefund 1957 in der Klinik und bei der Sektion aufkommen.

Epikritisch sollte man jedoch an der Diagnose Mf festhalten: Das Eosinophile Granulom des Gesichtes kann heute nach Klärung dieses Krankheitsbildes leicht ausgeschlossen werden durch die Lokalisation der Effloreszenzen an anderen Körperteilen, die nässende, schuppende oder granulierende Oberfläche einzelner Herde, die Erosions- und Ulcusbildung, die Röntgensensibilität, histologisch durch die Invasion und Zerstörung der Epidermis und Haarfollikel und durch das Fehlen von perivaskulären Kollagendegenerationen.

Ein eosinophiles Granulom aus der Histiozytosis-Gruppe ist wegen des Fehlens unserer Lokalisationen unwahrscheinlich. Gegen EG und Mf sprechen ferner der stadienmäßige Ablauf der Hauterscheinungen von Erythemen zu Plaques zu Tumor mit Ulceration und in den spä-

ten histologischen Befunden die Polymorphie der histiozytären Zellen mit gehäuften und atypischen Mitosen, die Bildung von Mycosis-Zellen und die Invasion von Gefäßwänden (Abb. 11, 12).

Dagegen erhebt sich die Frage, ob das Auftreten eines Tumors bei der Mf als Zeichen eines malignen Verlaufes gewertet werden muß, und die radikale Exzision das letale Ende deshalb verzögert hat. Nach Statistiken hat die Krankheit nach einmal aufgetretenen Tumoren eine bedeutend schlechtere Prognose *(Boehmer und Heite)*, obwohl Einzelfälle mit sehr langem Verlauf im Tumorstadium auch vorkommen (*Stuettgen*, in Hb. von Jadassohn III/1, S. 723, 724) und sogar lange Remissionen von Mf-Fälle im Tumorstadium beschrieben sind *(Garb; Helmke*, vgl. auch Remissionen bei *Cameron; Herxheimer und Whittle)*. Anderseits wurden Exzisionen bei d'emblée-Tumoren öfters versucht, doch traten regelmäßig Narbenrezidive auf *(Crabs; Königstein; Buchal);* eine Tumorexzision bei klassischem Typ *(Matras)* wurde von einem sarkomatösen Narbenrezidiv gefolgt. Fälle mit gleich radikaler Entfernung eines ersten Tumors bei klassischer Mf sind in der Literatur nicht beschrieben.

Immerhin glauben wir aus dieser Beobachtung folgende Schlüsse ziehen zu können: Es ist unwahrscheinlich, daß die Mf ein malignes Lymphom ist, sonst wäre wohl kaum eine jahrelange Freiheit von jeglicher RES-Wucherung, nach Entfernung eines Tumors, der doch schon eine starke Proliferation zeigte, eingetreten.

Zusammenfassung

Die nosologische Stellung der Mycosis fungoides wird anhand von zwei Fällen diskutiert, insbesondere ihre Stellung und Differentialdiagnose innerhalb der Granulomatosen. Der erste Fall hat Beziehungen zum Lymphogranulom, der zweite zum eosinophilen Granulom. In beiden Fällen ergeben sich Hinweise auf den Tumorcharakter bzw. die maligne Entartung der Mycosis fungoides in ihrer späten Phase.

Summary

With reference to two cases, the author has discussed the nosological position of mycosis fungoides and especially its position and differential diagnosis in the group of granulomatoses. The first case has analogies with Hodgkin's disease and the second with eosinophilic granuloma. In both cases there were signs suggesting the tumoral

character of the disease, that is to say of the malignant degeneration of mycosis fungoides in its late stage.

Résumé

A propos de deux cas, l'auteur a discuté de la place nosologique du mycosis fungoides et tout spécialement de sa place et de son diagnostic différentiel dans le groupe des granulomatoses. Le premier cas a des analogies avec le lymphogranulome et le second avec le granulome éosinophile. Dans les deux cas, il existait des signes permettant de soupçonner le caractère tumoral de l'affection, c'est-à-dire de la dégénérescence maligne du mycosis fungoides à sa phase tardive.

Literatur

Allen, A. C.: Mycosis fungoides, in: *Anderson, W. A. D.:* Pathology Mosby (St. Louis 1962).

Aplas, V.: Experimentelle Untersuchungen zur Virusätiologie der Mycosis fungoides. Arch. klin. exp. Derm. *204:* 93–102 (1957).

Aplas, V.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Virusätiologie der Mycosis fungoides. Arch. klin. exp. Derm. *204:* 345–360 (1957).

Aplas, V.: Untersuchungen zur Histo- und Pathogenese der Mycosis fungoides. Arch. klin. exp. Derm. *204:* 472–482 (1957).

Arzt, L.: Die Mycosis fungoides in der europäischen und amerikanischen Forschung. Hautarzt *2:* 591–523 (1951).

Aub, J. C.; Wollbach, S. B.; Kennedy, B. J. and *Bailey, O. T.:* Mycosis fungoides followed for 14 years, the case of Dr. W. B. Cannon. Arch. Path. *60:* 535–547 (1955).

Baker and *Mann:* Lymphogranulomatosis. Lancet *I:* 23 (1940).

Berggren, P.: Verlaufsweisen der Mycosis fungoides unter besonderer Berücksichtigung der Atypien. Arch. Derm. Syph., Berlin *178:* 501–549 (1939).

Böhmer, E. und *Heite, H. J.:* Über die Krankheitsdauer der Mycosis fungoides. Arch. Derm. Syph., Berlin *196:* 1–21 (1953).

Buchal: Drei Fälle von Mycosis fungoides. Zbl. Haut-GschlKr. *65:* 134 (1940).

Büchner, F.: Allgemeine Pathologie (Urban & Schwarzenberg, München 1959).

Caillau, F.: Diskussionsbeitrag zu *G. Milian.* Bull. Soc. franç. Derm. Syph. *39:* 241–243 (1932).

Cheçinski, T. and *Madik, E.:* A case of Mycosis fungoides. Dermatologica *124:* 420 (1962).

Curtis, A. C. and *Cawley, E. P.:* Eosinophilic granuloma of bone with cutaneous manifestations. Arch. Derm., Chicago *55:* 810 (1947).

Cutcheon, in *Anderson, W. A. D.:* Pathology (Mosby St. Louis 1962).

Degos, R.; Ossipowski, B.; Civatte, J. et *Touraine, R.:* Réticuloses cutanées. Ann. Derm. Syph., IX^{e} sér. *2:* 125–152 (1957).

Dell'Acqua, J.: Beobachtungen zur Klinik der Lymphogranulomatose. Schweiz. med. Wschr. *76:* 541 (1946).

Fraser, J. F. and *Schwartz, H. J.:* Neoplastic Diseases of the RES. Arch. Derm., Chicago *33:* 1–11 (1936).

Fresen, O.: Bemerkungen zur Nosologie der Mycosis fungoides. Hautarzt *6:* 111–115 (1955).

Fresen, O.: Pathomorphologie des RHS. Verh. dtsch. Ges. Path. 37. Tag. (1953).

Gabriel, H. und *Neuhold, R.:* Ein Beitrag zum Mycosis fungoides-Problem. Arch. Derm. Syph., Berlin *196:* 445–464 (1953).

Gadrat, J.: A propos d'un cas de Mycosis fungoides avec autopsie. Ann. Derm. Syph. *10:* VII^{a} sér. 398–409 (1939).

Gans, O. und *Steigleder, G. K.:* Histologie der Hautkrankheiten (Springer, Berlin 1955).

Garb, J.: Long remission in Mycosis fungoides treated with antimonals. Arch. Derm., Chicago *62:* 757 (1950).

Garb, J.: 7½ years' cure with tartar emetic and other antimonals of a case of Mycosis fungoides that was orignally in the tumor stage. Arch. Derm., Chicago *75:* 282 (1957).

Gartmann: Mycosis fungoides mit generalisierter Lymphknotenbeteiligung. Derm. Wschr. *134:* 823 (1956).

Gebauer, A.: Blutbildveränderungen bei Lymphogranulomatose. Dtsch. Arch. klin. Med. *185:* 273 (1940).

Gertler, W.: Mycosis fungoides mit metastasierendem Retothelsarkom. Derm. Wschr. *133:* 144 (1956).

Goldsmith, W. N.: Clinical Mycosis fungoides autopt. M. Hodgkin. Brit. J. Derm. *56:* 107 (1944).

Gottron, H. A.: Granulomatosis eosinophilica atrophicans chronicum. Arch. Derm. Syph., Berlin *172:* 147 (1935).

Gürtler, W.: Mycosis fungoides als Vorstadium einer Haut-Reticulose. Derm. Wschr. *136:* 1325–1331 (1957).

Heilmeier, L. und *Begmann, H.:* in Handbuch d. inn. Med. II 661 (Springer, Berlin 1951).

Heite, H. J. und *Socha, P.:* Häufigkeitsuntersuchungen zur Symptomatologie der Mycosis fungoides. Arch. Derm. Syph., Berlin *193:* 118–142 (1952).

Helmke, R.: Über die Heilungsaussichten bei Mycosis fungoides. Derm. Wschr. *120:* 142–145 (1949).

Herxheimer, K.: Mycosis fungoides, drei geheilte Fälle. Zbl. Haut-GeschlKr. *36:* 535 (1931).

Herzberg, J. J. und *Ueberschär, K. H.:* Die Mycosis fungoides als neoplastische Erkrankung des erweiterten RES. Derm. Wschr. *123:* 316–328, 337–354 (1951).

Hesse, P. G.: Mycosis fungoides. Derm. Wschr. *127:* 401 (1953).

Hohl, K.; Sarasin, P. und *Bessler, W.:* Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose. Oncologia *41* (1951).

Kalkoff, K. W.: Zur Kenntnis des Granuloma eosinophilicum faciale. Derm. Wschr. *126:* 681–691 (1952).

Kierland, R. B.: Eos. Gran. of the skin and mucous membrane. Arch. Derm., Chicago *75:* 45 (1957).

Königstein, H.: Mf d'emblée oder Sarkom. Zbl. Haut-GeschlKr. *41:* 679 (1932).

Königstein, H.: Mf mit eigenart. Verlauf. Zbl. Haut-GeschlKr. *57:* 9 (1938).

Kyrle, J.: Mycosis fungoides, in: *Jadassohn, W.*: Hb. f. Haut- u. GeschlKr. VIII/1, p. 306 (Springer, Berlin 1929).

Leinbrock, A.: Reticulosen der Haut in «Aktuelle Probleme der Dermatologie» *I:* 382–411 (Karger, Basel 1959).

Letterer, E.: Allg. Pathologie (Thieme, Stuttgart 1959).

Lever, W. F.: Histopathology of the skin (Lippincott, Philadelphia 1961).

Lever, W. F.: Histiozytose in Handbuch der Haut- u. Geschlkr. Jadassohn III/1, 115–133 (Springer, Berlin 1963).

Lever, W. F.: Eosinophilic granuloma of the skin. Arch. Derm., Chicago *55:* 194 (1947).

Lever, W. F.; Lane, L. B.; Downing, J. G. and *Sphangler, A. S.:* Eosinophilic granuloma of the skin. Arch. Derm., Chicago *58:* 430–438 (1948).

Lever, W. F. and *Leeper, R. W.:* Eosinophilic granulome of the skin. 2 cases. Arch. Derm., Chicago *62:* 85 (1950).

Lindner, H. und *Meyer, R.:* Zum Problem der Reticulosarkomatosen. Arch. klin. exp. Derm. *203:* 409–432 (1956).

Matras, A.: Lymphogranulomatose der Haut, in *Gottron, H. A.:* Handbuch f. Dermatol. *III*/2, 1234 (Thieme, Stuttgart 1959).

Matras, A.: Ein Beitrag zur Mycosis fungoides mit maligner Geschwulstbildung. Hautarzt *4:* 113–118 (1953).

Mezzadra, G.: Malignes Lymphogranulom. Zbl. Haut-GeschlKr. *86:* 56 (1953/54).

Miescher, G.: Lymphogranulomatosis. Dermatologica *92:* 314 (1946).

Musger, A.: Mycosis fungoides, in *Gottron, H. A.:* Dermatologie und Venerologie III/2 (Thieme, Stuttgart 1959).

Netherton, E. W. and *Curtis, A. C.:* Granuloma fungoides. Arch. Derm., Chicago *40:* 848 (1939).

Neuber, E.: Mycosis fungoides. Zbl. Haut-GeschlKr. *68:* 509 (1942).

Ormsby, O. S. and *Montgomery, H.:* Diseases of the skin (Lea and Febinger, Philadelphia 1955).

Peiser, B. und *Brandenberg, W.:* Granulomatöse Reticulo-Histiozytose mit Übergang in Reticulosarkom. Z. Haut-GeschlKr. *26:* 61 (1959).

Pfleger, L. und *Tappeiner, S.:* Über das Eosinophile Granulom des Gesichtes. Arch. Derm. Syph., Berlin *193:* 1–13 (1951).

Pinkus, H.: Granuloma eosinophilicum faciale. Dermatologica *105:* 85–99 (1952).

Poulson, A.: Über Mycosis fungoides. Zbl. Haut-GeschlKr. *67:* 262 (1941).

Roederer, J. et *Hée, P.:* Mycosis fungoides. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. *58:* 337f., 592f. (1951).

Roederer, J.; Lutz, C. et *Asch, L.:* Un cas de Mycosis fungoides atypique. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. *59:* 585f. (1952).

Roulet, F.: in Handbuch der allg. Path. VII/1, 352 Granulomatöse Entzündungen (Springer, Berlin 1955).

Ruettner, J. R. und *Maier, C.:* Zum Problem der Reticulosen. Schweiz. Med. Wschr. *90:* 1105–1109 (1960).

Stordeur, K. und *Kessler, F.:* Mycosis fungoides als Reticulose. Hautarzt *9:* 169 (1958).

Stratton, E. K.: Mycosis fungoides report of a case with clinical, post mortem, and experimental observations. Arch. Derm., Chicago *48:* 179 (1942).

Stuettgen, G. und *Meisterernst, W.:* Mf, in Hb. f. Haut- u. Geschlkr. Jadassohn III/1, 715–808 (Springer, Berlin 1963).

Symmers, D.: Mf as a clinical and pathological nonexistant. Arch. Derm., Chicago *25:* 1–5 (1932).

Szodoray: Diskussionsbeitrag zu *E. Neuber:* Zbl. Haut-GeschlKr. *60:* 476 (1938).

Tappeiner, J. und *Wodniansky, P.:* Lgr der Haut, in Hb. f. Haut- u. Geschlkr. Jadassohn III/1, 659–701 (Springer, Berlin 1963).

Wertheim, L. and *Smith, G. S.:* Mf. Arch. Derm., Chicago *57:* 625–635 (1948).

Whittle, C. H.: Mycosis fungoides cured since 18 years. Brit. J. Derm. *61:* 383 (1949).

Zinck, K. H.: Die Neubildung lymphoiden Gewebes bei der Mycosis fungoides. Virchows. Arch. *296:* 319–342 (1935).

Adresse des Autors: Dr. Thomas Gysin, Dermatologische Universitätsklinik, *Basel* (Schweiz)